

ЗАКОНОМЕРНОСТИ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ ХИРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЗАТРАВОЧНЫХ КРИСТАЛЛОВ ЭНАНТИОМЕРОВ

Институт технической акустики
НАН Беларуси

В данной статье рассмотрены способы прямого разделения рацематов лекарственных препаратов на энантиомеры в процессе кристаллизации. Изучены закономерности процессов локализованной кристаллизации энантиомеров, в том числе их разновидностей, таких как периодическая и непрерывная кристаллизация.

Хиральные вещества представляют собой широко распространенные химические соединения, на долю которых приходится около половины выпускаемых в мире лекарственных препаратов [1]. В этой связи особый интерес представляет развитие методов получения таких веществ и, прежде всего, хиральных лекарств. Из них к числу наиболее перспективных относятся кристаллизационные методы.

Лекарственные вещества нередко используются в виде рацематов (рацемических смесей, состоящих из двух симметричных энантиомерных форм). Как правило, только лишь один из энантиомеров, входящих в состав препарата, обладает высокой фармакологической активностью, в то время как другой играет роль балласта, не дающего существенного лечебного эффекта, либо, более того, оказывающего вредное воздействие на здоровье. Поэтому весьма актуальной является разработка эффективных способов получения хиральных лекарств, обеспечивающих значительный выход кристаллического продукта с высокой энантиомерной чистотой (высоким содержанием требуемого энантиомера в готовом продукте).

Данная статья посвящена способам прямого разделения рацематов на энантиомеры в процессе кристаллизации, в частности, способам так называемой пред-

почтительной или локализованной кристаллизации энантиомеров [1, 2]. Суть этих способов заключается в “локализации” кристаллизации индивидуальных энантиомеров на затравочные кристаллы, расположенные в пересыщенном рацемическом растворе. Несмотря на широкое распространение этих способов в практике, до сих пор техника их реализации далека от совершенства, что объясняется не только техническими трудностями, но и принципиальными, связанными с недостаточно ясным пониманием механизмов процессов, лежащих в их основе [1-3].

В статье рассмотрены закономерности процессов локализованной кристаллизации энантиомеров, в том числе их разновидностей, таких как периодическая и непрерывная кристаллизация. При этом основное внимание уделено анализу возможных путей повышения энантиомерной чистоты кристаллического продукта.

В принципе для описания закономерностей локализованной кристаллизации энантиомеров может быть использован математический аппарат, разработанный для традиционных процессов массовой кристаллизации растворов [4, 5]. Однако при этом необходимо учитывать специфику способов локализованной кристаллизации энантиомеров. И при обычной кристаллизации растворов, осуществляемой с применением затравочных кристаллов, и при локализованной кристаллизации энантиомеров кристаллический продукт представляет собой совокупность частиц двух основных типов: (1) кристаллов, выросших на затравке, введенной в раствор, и (2) кристаллов, выросших на зародышах, спонтанно возникших в растворе. При обычной кристаллизации кристаллы обоих типов практически одинаковы по своим свойствам и поэтому их содержание в кристаллическом продукте не оказывает существенного влияния на свойства последнего, за исключением, пожалуй, его гранулометрического состава. В противоположность этому при локализованной кристаллизации энантиомеров кристаллы обоих типов принципиально различны по своим свойствам. Затравочные кристаллы требуемого энантиомера являются основным

компонентом продукта, определяющим его функциональные характеристики. Кристаллы рацемических конгломератов, возникающие в растворе в ходе кристаллизации, являются побочным (балластным или вредным) компонентом продукта (так называемыми паразитными кристаллами - в соответствии с терминологией, принятой при выращивании монокристаллов [6]). Таким образом, содержание кристаллов каждого типа в кристаллическом продукте оказывает существенное влияние на его энантиомерную чистоту и в конечном итоге - на его свойства (в случае хиральных лекарств - на их фармакологическую активность).

Важнейшими кинетическими параметрами кристаллизационных процессов являются скорость роста затравочных кристаллов G_S , скорость зарождения (первичной нуклеации) паразитных кристаллов J_P и скорость роста паразитных кристаллов G_P . Обычно размеры затравочных кристаллов не превышают десятых долей миллиметра (нередко их размеры менее 0,1-0,2 мм) [7]. Для столь малых кристаллов имеет место зависимость скорости роста от размеров: чем больше размер кристалла, тем больше скорость его роста [8 - 10]. Поэтому, с учетом того, что затравочные кристаллы значительно крупнее вновь образующихся паразитных кристаллов, которые по размерам близки к критическим зародышам, можно считать справедливым следующее соотношение: $G_S > G_P$.

Чем больше G_S , J_P и G_P , тем больше выход продукта. С другой стороны, чем больше G_S и чем меньше J_P и G_P , тем выше его энантиомерная чистота. Таким образом, с целью повышения эффективности процесса кристаллизации необходимо найти оптимальные соотношения значений указанных параметров, при которых обеспечивается повышение как выхода, так и чистоты продукта. Для этого, в свою очередь, следует определить основные факторы, способные оказывать влияние на эти параметры. К числу таких факторов относятся, прежде всего, пересыщение и интенсивность перемешивания раствора.

Зависимости G_S , J_P и G_P от пересыщения ΔC определяются следующими уравнениями:

$$G_S = K_{GS} \Delta C^s, \quad (1)$$

$$J_P = K_{JP} \Delta C^j, \quad (2)$$

$$G_P = K_{GP} \Delta C^p, \quad (3)$$

где K_{GS} , K_{JP} и K_{GP} - кинетические коэффициенты; s и $p = 1-2$, $j = 2-8$; $\Delta C = C - C_0$ (C - концентрация, C_0 - равновесная концентрация) [2, 3].

Как следует из уравнений (1) - (3), с увеличением ΔC , с одной стороны, повышается выход продукта (за счет увеличения G_S , J_P и G_P) и, с другой стороны, снижается его чистота (за счет увеличения J_P и G_P). Аналогичная ситуация имеет место и в случае перемешивания раствора, которое способствует увеличению G_S и G_P (за счет интенсификации массообмена в системе кристалл - раствор, ускоряющих осаждение вещества на поверхности кристаллов) и одновременно J_P (за счет интенсификации локальных флуктуаций плотности раствора, вызывающих нуклеацию) [5, 6]. Таким образом, поиск оптимальных значений пересыщения и интенсивности перемешивания раствора является одним из наиболее важных путей решения проблемы увеличения выхода кристаллического продукта повышенной энантиомерной чистоты. Однако на практике этот путь является весьма непростым. Дело в том, что пересыщение и интенсивность перемешивания раствора способны оказывать довольно сложное влияние не только на содержание кристаллов разного типа, но и на их размеры.

Последнее обстоятельство имеет особое значение. В частности, весьма важную роль играет степень различия в размерах кристаллов требуемого энантиомера, выросших на затравки, и паразитных кристаллов - отношение R_S/R_P . Чем больше это отношение, тем быстрее идет рост кристаллов первого типа по сравнению с кристаллами второго типа (с учетом того, что $G_S > G_P$) и тем легче отделять кристаллы разных типов друг от друга. В этом

случае создаются условия для достижения более высокой чистоты кристаллического продукта, образовавшегося в кристаллизаторе.

При периодической кристаллизации сепарация кристаллов осуществляется путем их отбора из продукта после его извлечения из кристаллизатора. При непрерывной кристаллизации кристаллы сепарируются непосредственно в процессе кристаллизации в результате их перераспределения по размерам в восходящем потоке раствора. При этом паразитные кристаллы, как более мелкие, выносятся потоком за пределы кристаллизатора, подросшие затравочные кристаллы, как более крупные, извлекаются через донное отверстие кристаллизатора.

Характер распределения кристаллов по размерам может быть описан с помощью кинетического уравнения кристаллизации (уравнение баланса числа частиц по размерам) [1].

В случае чисто конденсационного роста кристаллов это уравнение имеет следующий вид:

$$\partial f(R, t) / \partial t = - \partial [G_s(R) f(R, t)] / \partial R \quad (4)$$

- для затравочных кристаллов и

$$\partial f(R, t) / \partial t = - \partial [G_p(R) f(R, t)] / \partial R \quad (5)$$

- для паразитных кристаллов,

где $f(R, t)$ - плотность распределения кристаллов по размерам; R - размер кристаллов; t - время.

Распределение кристаллов по размерам может изменяться в результате размножения (вторичной нуклеации) кристаллов, растущих в условиях перемешивания раствора. При этом одним из основных механизмов размножения кристаллов является контактное разрушение (истирание), происходящее во время их столкновений друг с другом или с жесткими элементами конструкции кристаллизатора [8]. Кроме того, распределение кристаллов по размерам может изменяться в результате их агломерации, также происходящей при их столкновениях.

Изменение дисперсности кристаллов с учетом их размножения и агломерации описывается с помощью кинетического уравнения кристаллизации, которое, в отличие от уравнений (4) и (5), становится более сложным за счет появления дополнительных членов, учитывающих перераспределение кристаллов по размерам в результате их измельчения или укрупнения.

Очевидно, что размножению будут подвергаться преимущественно крупные кристаллы, а агломерации - более мелкие. В результате будет происходить сближение затравочных и паразитных кристаллов по размерам. Как следствие, различие в скоростях роста кристаллов разных типов будет уменьшаться, а их сепарация будет становиться более затруднительной. Во избежание этого, следует уделять особое внимание оптимизации условий перемешивания. Для достижения желаемого распределения частиц по размерам оказывается весьма эффективным введение в раствор сравнительно крупных затравок требуемого энантиомера, которые далее разрастаются до больших кристаллов [11].

Одна из характерных особенностей кристаллизации заключается в том, что обычно сначала происходит рост затравочных кристаллов. Затем, спустя некоторое время, зарождаются и растут паразитные кристаллы. Далее и те, и другие процессы развиваются параллельно. В практическом отношении важно добиться максимально возможного времени начального роста затравочных кристаллов, когда паразитные кристаллы еще не успели образоваться, т.е. необходимо увеличивать индукционный период нуклеации паразитных кристаллов.

Индукционный период нуклеации τ определяется из уравнения

$$J_p = dn/d\tau = K_{JP} \Delta C^j, \quad (6)$$

где dn - количество зародышей, возникающих за время $d\tau$ в единице объема раствора с пересыщением ΔC [12]. Отсюда

$$\tau = (K_{JP} \Delta C^j)^{-1}. \quad (7)$$

Из уравнения (7) следует, что τ увеличивается с уменьшением ΔC . Однако

при этом уменьшается G_s . Поэтому на практике важно предпринимать меры, направленные на увеличение индукционного периода нуклеации в условиях повышенных пересыщений. Этого можно достигнуть путем длительной выдержки растворов в перегретом состоянии (при температурах выше точки насыщения), в результате чего в них существенно уменьшается доля относительно крупных кластеров (молекулярных комплексов), которые служат потенциальными центрами первичного зарождения кристаллов [6, 12]. Как следствие, растворы приобретают повышенную устойчивость к пересыщению. При последующем охлаждении раствора доля этих кластеров будет увеличиваться крайне медленно.

Таким образом, кристаллизация хиральных веществ с использованием затравочных кристаллов энантиомера является довольно сложным процессом, имеющим ряд особенностей, отличающих ее от обычных процессов массовой кристаллизации растворов. Дальнейшее совершенствование кристаллизационных способов получения хиральных веществ с высокой энантиомерной чистотой требует более глубокого теоретического и экспериментального исследования процессов роста и зарождения кристаллов как рацемических конгломератов, так различных энантиомерных форм, составляющих основу этих методов.

Работа выполнена при поддержке INTAS (проект № 00-280).

ЛИТЕРАТУРА

1. B.Yu. Shekunov, P. York, Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. *J. Cryst. Growth*, **211**, 122-136 (2000).
2. Collet A., Brienne M.-J., Lacques J. Optical resolution by direct crystallization of enantiomer mixtures // *Chem. Rev.* – 1980. – V. 80, № 3. – P. 215-230.
3. Коржавых Э.А. Хиральные лекарственные вещества. Обзор. // *Фармац. мир.* – 1997. - № 2. – С. 25-26.
4. Веригин А.Н., Щупляк И.А., Михалев М.Ф. Кристаллизация в дисперсных

системах: Инженерные методы расчета. Ленинград: Химия, 1986. 248 с.

5. Романков ПГ Фролов ВФ Массообменные процессы в химической технологии (системы с дисперсной твердой фазой) Ленинград Химия 1990 384 с
6. В.В.Клубович, Н.К.Толочко, Методы выращивания кристаллов из растворов, Минск, Наука и техника (1991) 296 с.
7. Е.В.Хамский. Кристаллизация в химической промышленности. Москва: Химия, 1979. 344 с.
8. В.В.Клубович, Н.К.Толочко, Вторичное зародышеобразование в растворах, Минск, Наука и техника (1992) 161 с.
9. Н.К.Толочко, И.А.Ядройцев, В.А.Янусов, Н.В.Соболенко, С.Е.Мозжаров. Зависимость скорости роста и растворения кристаллов от их размеров. Труды III Междунар. Конф. "Кристаллы: рост, свойства, реальная структура, применение", Александров, 20-24 окт. 1997. ВНИИСИМС, 1997. Т.1, с. 208-220.
10. Н.К.Толочко, В.А.Янусов, А.З.Мяльдун, И.А.Ядройцев. Некоторые особенности кинетики роста и растворения кристаллов квасцов и KDP. *Кристаллография*, 1999, т. 44 (6), с. 1132-1138.
11. Z.J. Li, M.T. Zell, E.J. Munson, J.W. Grant, Characterization of racemic species of chiral drugs using thermal analysis, thermodynamic calculation and structural studies. *J. Pharm. Soc.*, **88** (3), 337-346 (1999).
12. Я. Нывлт. Кристаллизация из растворов. Москва: Химия, 1974. 152 с.

SUMMARY

The methods for direct resolution drugs into separate enantiomers at the crystallization are viewed in article. The regularities of allocated enantiomers crystallization processes including periodic and continuous ones have been studied.